

THESIS

MUNICH

1967

UNTERSUCHUNGEN ZUR ABHÄNGIGKEIT
DER DIABETISCHEN RETINOPATHIE

Vom Verlauf des Diabetes und der Behandlungsart

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Sigrid *L* Fischer

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ZUR ABHÄNGIGKEIT DER DIABETISCHEN RETINOPATHIE

Vom Verlauf des Diabetes und der Behandlungsart

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Fischer
aus Mainz

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. - Doz. Dr. H. MEHNERT
Korreferent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1967

I N H A L T S A N G A B E

I.	EINLEITUNG	5
II.	PATIENTENGUT UND METHODIK	6
III.	ERGEBNISSE	10
IV.	DISKUSSION	21
	1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums	21
	2. Diskussion der eigenen Ergebnisse	30
V.	ZUSAMMENFASSUNG	36
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	37
VII.	LEBENS LAUF	44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Das Schicksal des diabetischen Patienten wird bestimmt durch das Auftreten und das Ausmaß verschiedener Komplikationen. Nach der Entdeckung des Insulins sank die Bedeutung des diabetischen Komas als hauptsächliche Todesursache der Diabetiker bis auf einen Prozentsatz von ca. 1 % herab. Gleichzeitig wurde überall in der Welt die Beobachtung gemacht, daß bei längerer Lebensdauer der Zuckerkranken Gefäßkomplikationen sich in einem bis dahin nicht bekannten Ausmaß häuften. Bei der diabetischen Angiopathie kann man zwischen einer Mikroangiopathie und einer Makroangiopathie unterscheiden. Während die Makroangiopathie im allgemeinen als eine Arteriosklerose anzusehen ist, die allerdings beim Diabetiker frühzeitiger, häufiger und in stärkerem Ausmaß aufzutreten pflegt als beim Nichtdiabetiker, darf die Mikroangiopathie als ein diabetesspezifisches Leiden angesehen werden. Diejenige Form der Mikroangiopathie, die das Leben der Zuckerkranken am meisten bedroht, ist zweifellos die Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson). In diagnostischer und prognostischer Hinsicht ist hingegen die diabetische Retinopathie von besonderer Bedeutung, da die Entstehung und das Fortschreiten dieser Erkrankung ohne besonderen Aufwand mit Hilfe der Ophthalmoskopie intra vitam festgestellt und kontrolliert werden kann.

So überragend die Bedeutung aller Angiopathieformen für die Lebenserwartung der Zuckerkranken ist, so wenig Übereinstimmung herrscht heutzutage darüber, welche Faktoren hierbei eine wichtige Rolle spielen. Auch ist die Frage vorläufig ungeklärt, ob die seit etwa zehn Jahren eingeführte orale Diabetestherapie Vorteile oder Nachteile hinsichtlich der Entwicklung der Gefäßkomplikationen mit sich bringt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, die Abhängigkeit des Ausmaßes der diabetischen Retinopathie von verschiedenen Faktoren zu überprüfen. So soll festgestellt werden, ob das Lebensalter, das Körpergewicht, die Diabetesdauer, die Behandlungsart, die Länge einer initialen Diabetesphase ohne Behandlung sowie die Güte der Stoffwechselführung das Entstehen der Netzhauterkrankung beeinflussen. Bewußt soll eine Beschränkung vorgenommen werden auf die Beurteilung des Retinopathiefundes, da es sich hier um den zuverlässigsten Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes der Mikroangiopathie handelt (1).

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

Wir untersuchten 551 Diabetespatienten, die regelmäßig zur Stoffwechselkontrolle kamen. Bei diesen Patienten wurden die Gefäßveränderungen an Hand der Untersuchungsergebnisse des Augenhintergrundes nachgewiesen, wobei folgende Bewertungsziffern verwendet wurden:

- 0 = negativer Fundusbefund,
- 1 = beginnende Retinopathie, einzelne punktförmige Blutungen am hinteren Pol,
- 2 = Retinopathia I, wenig Lipoideinlagerungen, mäßig punkt- und fleckförmige Blutungen am hinteren Pol,
- 3 = Retinopathia II, reichlich Lipoideinlagerungen, reichlich Blutungen am hinteren Pol bis zur mittleren Peripherie,
- 4 = Rubeosis iridis, Retinitis proliferans, Retinopathia III.

Tabellarisch dargestellt wird die Abhängigkeit der Retinopathia diabetica von

- 1. Lebensalter
- 2. Körpergewicht
- 3. Diabetesdauer
- 4. Behandlungsart
- 5. Länge einer initialen Diabetesphase ohne Behandlung
- 6. Güte der Stoffwechselführung.

- 1. Nach dem Alter wurden die Patienten in sechs Gruppen eingeteilt:
 - a) von 5 bis 20 Jahren,
 - b) von 20 bis 40 Jahren,
 - c) von 40 bis 50 Jahren,
 - d) von 50 bis 60 Jahren,
 - e) von 60 bis 70 Jahren,
 - f) von 70 bis 90 Jahren.
- 2. Um das Körpergewicht zu berücksichtigen, unternahmen wir ebenfalls eine Einteilung der Patienten in sechs Gruppen:
 - a) von 5 - 25 kg Untergewicht,
 - b) von 1 - 5 kg Untergewicht,
 - c) von 0 - 5 kg Übergewicht,
 - d) von 5 - 10 kg Übergewicht,
 - e) von 10 - 20 kg Übergewicht,
 - f) von 20 - 90 kg Übergewicht.

3. Nach der Dauer des Diabetes wurden die Patienten in fünf Gruppen eingeteilt:

- a) von 1/4 - 2 Jahren,
- b) von 2 - 5 Jahren,
- c) von 5 - 10 Jahren,
- d) von 10 - 20 Jahren,
- e) von 20 - 40 Jahren.

4. Um die Abhängigkeit der Retinopathie von der Behandlungsart zu untersuchen, stellten wir drei Gruppen auf:

- a) Behandlung mit Diät allein,
- b) Behandlung mit Diät und oralen Antidiabetika,
- c) Behandlung mit Diät und Insulin.

Wir zeigen in dieser Darstellung gleichzeitig, wie lange mit den verschiedenen Therapieformen behandelt wurde. Die Behandlungszeit beträgt unterschiedlich 1/4 - 2, 2 - 5, 5 - 10, 10 - 20 und 20 - 40 Jahre.

5. Die Beziehung zwischen einer initialen Diabetesphase ohne Behandlung und den Gefäßkomplikationen wird an fünf Gruppen untersucht.

Zeit ohne Behandlung:

- a) 0 Jahre
- b) 0 - 1 Jahr
- c) 1 - 2 Jahre
- d) 2 - 5 Jahre
- e) 5 - 12 Jahre

6. Um die Güte der Stoffwechselführung zum Ausdruck zu bringen, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

I. = gut, d.h. die tägliche Harnzuckerausscheidung betrug bei Diät allein -und Sulfonylharnstoff-(bzw. Biguanid-) Behandlung 0 - 5 g (die Blutzuckerwerte überstiegen im allgemeinen nicht 200 mg%), bei Insulinbehandlung betrug die Urinzuckerausscheidung pro Tag 0 - 10 g (die Blutzuckerwerte überschritten im allgemeinen nicht die 200 mg% - Grenze).

II. = mäßig, d.h. bei Diät und oralen Antidiabetika 6 - 12 g Urinzuckerausscheidung täglich (die Blutzuckerwerte lagen im allgemeinen zwischen 200 und 230 mg%), bei In-

sulinbehandlung 11 - 30 g täglich Harnzuckerausscheidung (200-230 mg% im allgemeinen Blutzuckerwerte).

III. = schlecht, d.h. bei Diät allein und oralen Antidiabetika mehr als 12 g Harnzucker (im allgemeinen mehr als 230 mg% Blutzucker), bei Insulinbehandlung mehr als 30 g Harnzucker (Blutzuckerwerte mehr als 230 mg% im allgemeinen).

Bei der Untersuchung der Retinopathieabhängigkeit vom Lebensalter, Körpergewicht und von der Güte der Stoffwechselführung zeigen wir jeweils die Korrelation dieser Faktoren zur Behandlungsart und unternehmen deshalb zusätzlich eine Einteilung in drei Untergruppen:

Gruppe 1 : Diät allein

Gruppe 2 : Diät und Tabletten

Gruppe 3 : Diät und Insulin

Bei der Prüfung der Diabetesdauer und der Zeit ohne Behandlung wurde diese Unterteilung nicht vorgenommen. Daher konnten wir hier den 470 untersuchten Patienten weitere 17 hinzufügen, die verschiedentlich die Behandlungsform gewechselt hatten.

In unseren Untersuchungen (1, 2, 3, 4 und 6) wählten wir nur Patienten, die vor dem Therapiebeginn höchstens ein Jahr unbehandelt blieben. In Gruppe 5 stellten wir ihnen 64 Patienten gegenüber, die von 1 bis zu 12 Jahren überhaupt nicht behandelt worden waren. Wir untersuchten, ob sich diese Zeit ohne Behandlung ungünstig auf die Gefäße auswirkt.

Um unverfälschte Resultate zu erhalten, überprüften wir anschließend die Beziehung der Zeit ohne Behandlung zur Diabetesdauer.

Desgleichen wurde die Güte der Stoffwechselführung in Beziehung gesetzt zur Diabetesdauer.

Kritik

Einige Ungenauigkeiten könnten sich für die Auswertung daraus ergeben, daß sich nicht alle Faktoren in jedem Fall exakt bestimmen lassen:

Bei der Güte der Stoffwechselführung konnten wir uns nur auf Durchschnittswerte stützen. Die Patienten haben ferner mitunter gute Blutzuckerwerte (I) bei schlechten Urinzuckerwerten (III). Dies findet seine Begründung darin, daß die Vernachlässigung der Diätführung in der Zeit zwischen den ärztlichen Untersuchungen zu schlechten Harnzuckerwerten führt, während die guten Blutzuckerwerte durch strikte Diät kurz vor der Kontrolle erzielt werden. Bei Diabetes-

patienten, die vorher in anderer ärztlicher Behandlung gestanden haben, fehlen häufig genaue Unterlagen über die Güte der Stoffwechselführung ihrer anfänglichen Diabetesphase.

Die regelmäßige Kontrolle des Körpergewichtes findet bei unserem Krankengut erst in den letzten 10 Jahren eine eingehende Beobachtung. Bei einem 30 Jahre dauernden Diabetes liegen daher nicht immer genaue Angaben über das Gewicht des Patienten während der ersten 20 Jahre seines Stoffwechselleidens vor.

Die Diabetesdauer vor der Diagnosestellung ist allein durch die Anamnese nicht immer exakt festzulegen.

III. E R G E B N I S S E

Die Ergebnisse werden im folgenden in Form von zehn Tabellen dargestellt.

TABELLE 1

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und dem Lebensalter bei 470 diabetischen Patienten

Fundusbefund	Lebensalter in Jahren															
	5 - 20		20 - 40		40 - 50		50 - 60		60 - 70		70 - 90		Gesamt			
	D ⁺	T ⁺⁺ J ⁺⁺⁺	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J		
0	13		3	3 25	12	5 10	33	53 12	39	58 13	28	31 6	115	150 79	344	
1	1		1	8	1	3	1	5 5	1	11 3	1	2 2	5	18 22	45	
2				8		1 1		6	2	4 9		2 1	2	7 25	34	
3				3		1	2	6	4	8	1	4	0	7 22	29	
4				6		1	1	2		1 7			0	2 16	18	
Fundus: 0	13		3	3 25	12	5 10	33	53 12	39	58 13	28	31 6	115	150 79	344	
Fundus: 1-4	1		1	25	1	1 6	4	5 19	3	20 27	1	5 7	7	34 85	126	
Gesamt:	14		4	3 50	13	6 16	37	58 31	42	78 40	29	36 13	122	184 164		
Gesamt:	14			57		35		126		160		78			470	

⁺D = Behandlung mit Diät allein,

⁺⁺T = Behandlung mit Diät und oralen Antidiabetika (Tabletten)

⁺⁺⁺J = Behandlung mit Diät und Insulin

TABELLE 2

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und dem Körpergewicht bei 470 diabetischen Patienten

Körpergewicht in kg																
Fundusbefund	Untergewicht						Übergewicht									
	5 - 25		1 - 5		0 - 5		5 - 10		10 - 20		20 - 30		Gesamt			
	D ⁺	T ⁺⁺ J ⁺⁺⁺	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J
0	6	6 19	6	14 14	19	26 15	29	22 8	36	44 17	19	38 6	115	150 79	344	
1		1 4	1	3 3	1	5	4	2	3	5 5		5 3	5	18 22	45	
2		1 5		5	1	3 5	1	5		2 4	1	1	2	7 25	34	
3				1 3	1	5	4	5		1 4		5	0	7 22	29	
4		6		3	1	2	1	1		2		2	0	2 16	18	
Fundusbefund 0	6	6 19	6	14 14	19	26 15	29	22 8	36	44 17	19	38 6	115	150 79	344	
Fundusbefund 1-4		2 15	1	4 14	2	5 17	10	13	3	8 15		1 5 11	7	34 85	126	
Fundusbefund 0-4	6	8 34	7	18 28	21	31 32	29	32 21	39	52 32	20	43 14	122	184 164		
Gesamt:		48		53	84		82		123		80				470	

*D = Behandlung mit Diät allein

++T = Behandlung mit Diät und Tabletten

+++J = Behandlung mit Diät und Insulin

TABELLE 3

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und der Diabetesdauer in Jahren bei 487 diabetischen Patienten

Fundusbefund	Diabetesdauer in Jahren					
	1/4 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 20	20 - 40	Gesamt
0	46	117	131	46	4	344
1	4	13	14	21	1	53
2	2	3	10	14	10	39
3	1		9	17	4	31
4	1	2	1	9	7	20
Fundusbefund 0	46	117	131	46	4	344
Fundusbefund 1-4	8	18	34	61	22	143
Gesamt	54	135	165	107	26	487

TABELLE 4

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie, der Behandlungszeit in Jahren und der Behandlungsart bei 470 diabetischen Patienten

Fundusbefund	Behandlungszeit in Jahren												Gesamt			
	1/4 - 2		2 - 5		5 - 10		10 - 20		20 - 40							
	D ⁺	T ⁺⁺ J ⁺⁺⁺	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J	D	T J		
0	31	28 8	51	56 21	29	63 28	2	3 21	2	1	115	150 79	344			
1	1	2	4	7 2	6	5	3	15			5	18 22	45			
2	1	1	1	1	1	4 6	1	9	9		2	7 25	34			
3		1			6	3	15		4		0	7 22	29			
4		1	1			1	9		6		0	2 16	18			
Fundusbefund 0	31	28 8	51	56 21	29	63 28	2	3 21	2	1	115	150 79	344			
Fundusbefund 1-4	2	5	4	9 3	1	16 15	4	48	19		7	34 85	126			
Fundusbefund 0-4	33	33 8	55	65 24	30	79 43	2	7 69	2	20	122	184 164				
Gesamt		74	144		152		78		22				470			

+D = Behandlung mit Diät allein

++T = Behandlung mit Diät und oralen Antidiabetika (Tabletten)

+++J = Behandlung mit Diät und Insulin

TABELLE 5

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und der Dauer der Zeit ohne Behandlung bei 551 diabetischen Patienten

Fundusbefund	Zeit ohne Behandlung					Gesamt
	0	0 - 1	1 - 2	2 - 5	5 - 12	
0	147	197	19	18	5	386
1	28	25	1	3		57
2	17	22	5	6		50
3	17	14	1	2		34
4	11	9	1	2	1	24
Fundusbefund 0	147	197	19	18	5	386
Fundusbefund 1-4	73	70	8	13	1	165
Gesamt	220	267	27	31	6	551

TABELLE 6

Beziehung zwischen Dauer der Zeit ohne Behandlung und Diabetesdauer in Jahren bei 551 diabetischen Patienten

Zeit ohne Behandlung	Diabetesdauer in Jahren				
	1/4 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 20	20 - 40
0	19	58	65	59	19
1-12 Monate	31	75	104	49	8
1- 2 Jahre		6	11	9	1
2- 5 Jahre		2	12	14	3
5-12 Jahre			1	3	2
Gesamt	50	141	193	134	33
					551

Beziehung zwischen Dauer der Zeit ohne Behandlung und Diabetesdauer in Jahren bei 551 diabetischen Patienten

Zeit ohne Behandlung	Diabetesdauer in Jahren						
	1/4 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 20	20 - 40	Gesamt	
0	18+ 1++	51 7	51 14	23 36	4 15	147 73	220
1 - 12 Monate	26 5	65 10	82 22	24 25	8	197 70	267
1 - 2 Jahre		6	10 1	3 6	1	19 8	27
2 - 5 Jahre		2	7 5	8 6	1 2	18 13	31
5 - 12 Jahre			1	3	1 1	5 1	6
Gesamt	44 6	124 17	151 42	61 73	6 27	386 165	
Gesamt	50	141	193	134	33		551

+ linke Spalte jeweils: Fundusbefund = 0

++ rechte Spalte jeweils: Fundusbefund = 1-4

TABELLE 8

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und der Stoffwechselführung bei 470 diabetischen Patienten

Fundusbefund	Stoffwechselführung											
	I			II			III			Gesamt		
	D ⁺	T ⁺⁺	J ⁺⁺⁺	D	T	J	D	T	J	D	T	J
0	85	90	20	26	45	23	4	15	36	115	150	79
1	3	6	4	1	8	6	1	4	12	5	18	22
2	2	2	5		2	10		3	10	2	7	25
3		3	2		3	13		1	7	0	7	22
4		2	4			11			1	0	2	16
Fundusbefund 0	85	90	20	26	45	23	4	15	36	115	150	79
Fundusbefund 1-4	5	13	15	1	13	40	1	8	30	7	34	5
Fundusbefund 0-4	90	103	35	27	58	63	5	23	66	122	184	164
Gesamt	228			148			94			470		

+D = Behandlung mit Diät allein

++T = Behandlung mit Diät und oralen Antidiabetika (Tabletten)

+++J = Behandlung mit Diät und Insulin

TABELLE 9

Beziehung zwischen Stoffwechselführung und Diabetesdauer in Jahren bei 470 diabetischen Patienten

Stoffwechselführung	Diabetesdauer in Jahren					
	1/4 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 20	20 - 40	Gesamt
I	35	80	77	30	6	228
II	10	29	58	40	11	148
III	6	22	31	30	5	94
Gesamt	51	131	166	100	22	470

TABELLE 10

Beziehung zwischen Stoffwechselführung und Diabetesdauer in Jahren bei 470 diabetischen Patienten

Stoffwechselführung	Diabetesdauer in Jahren						
	1/4 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 20	20 - 40	Gesamt	
I	32+ 3++	74 6	66 11	21 9	2 4	195 33	228
II	8 2	26 3	45 13	14 26	11	93 55	148
III	6	16 6	20 11	12 18	1 4	55 39	94
Gesamt	46 5	116 15	131 35	47 53	3 19	343 127	
Gesamt	51	131	166	100	22		470

+ linke Spalte jeweils: Fundusbefund = 0

++ rechte Spalte jeweils: Fundusbefund = 1 - 4

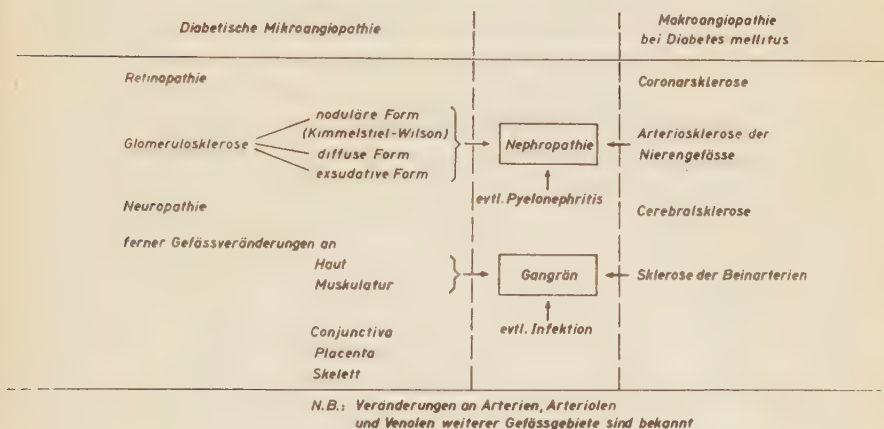
IV. DISKUSSION

1. BESPRECHUNG DES VORLIEGENDEN SCHRIFTTUMS

Die Gefäßschäden, die beim Diabetiker anzutreffen sind, lassen sich bekanntlich grob nach der Art der befallenen Gefäße einteilen in eine Mikroangiopathia diabetica einerseits und andererseits in eine Makroangiopathie bei Diabetikern. Tabelle 11 zeigt die wichtigsten vaskulären Störungen dieser beiden Gruppen (2).

TABELLE 11

Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Gefäß-System



Während die Makroangiopathie gegenüber einigen anderslautenden Meinungen (3, 4, 5) im allgemeinen nicht als diabetesspezifisches Leiden angesehen wird sondern lediglich als eine sich vorzeitig und verstärkt manifestierende Arteriosklerose - Atheromatose, Mediasklerose oder Intimafibrose - (6), tritt die Mikroangiopathie, von einzelnen Ausnahmen abgesehen (7), nur beim Diabetiker auf.

Verdickungen der Basalmembran an den Arteriolen und Kapillaren sind ihre ersten kennzeichnenden Symptome (6, 8, 9). Hier findet man Ablagerungen von Mucopolysacchariden, die sich bei Spezialfärbung als PAS-positiv erweisen. Klinisch besonders imponierend sind die Veränderungen an den Gefäßen des glomerulären Systems der Nieren, an den vasa nervorum und den Gefäßen der Netzhaut und des Auges. Jedoch kommt gerade der Retinopathia diabetica insofern eine besondere Bedeutung zu, als die Entstehung und der Verlauf der Mikroangiopathie intra vitam ohne besonderen Eingriff nur durch die Untersuchung des Augenhintergrundes mit Sicherheit beobachtet werden können. Die Veränderungen der Netzhautkapillaren erstrecken sich von vereinzelt flohstichartigen Blutungen bzw. Aneurysmen bis zur schweren Retinopathia proliferans mit vom Gefäßsystem ausgehenden oder rein bindegewebigen Proliferationen. Dementsprechend beobachtet man unterschiedliche Beeinflussung des Visus bis zu Gesichtsfeldausfällen und totaler Amaurose, bei besonders schwerem Verlauf sogar bis zum Sekundärglaukom oder zur Ablatio retinae. Von den zahlreichen Faktoren, die das Entstehen und den Verlauf der Retinopathia diabetica möglicherweise beeinflussen sollen, werden im folgenden einige unter Berücksichtigung der Meinung maßgebender Autoren besprochen.

Während die Makroangiopathie sich mit zunehmendem Alter durchwegs verschlimmert, übt das Alter des Diabetikers auf die Mikroangiopathie im allgemeinen keinen Einfluß aus (2). Von dieser These abweichende Beobachtungen finden wir bei Caird und Garrett (10) einerseits, bei Mohnike (11) andererseits, die sich jedoch untereinander widersprechen. So zeigen die ersteren auf Grund einer zehnjährigen Beobachtung an 120 Patienten, daß mit einem Nachlassen der Sehkraft um so eher zu rechnen ist, je höher das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist. Dagegen geht die Auffassung Mohnikes dahin, daß von der diabetischen Mikroangiopathie vor allem die Patienten mit kindlicher und jugendlicher Diabetesmanifestation bedroht sind, wobei freilich zu beachten ist, daß sich die klinische Symptomatik der Angiopathie in der Regel erst um das zwanzigste Lebensjahr manifestiert (11). Eine offensichtliche Unabhängigkeit der Retinopathie vom Alter fand in gleicher Weise wie bei unseren Untersuchungen auch McKechnie (12) bei 437 Patienten in Indien.

Anders verhält sich das Körpergewicht zu den Gefäßschäden des Diabetikers. Es sei betont, daß übergewichtige Patienten eher zur Mikroangiopathie neigen als normal- oder untergewichtige, so daß gegen die Übergewichtigkeit unter allen Umständen therapeutisch vorgegangen werden muß (2, 11).

Während die schädigende Wirkung verschiedener Faktoren auf die Gefäße des Diabetikers noch nicht als geklärt anzusehen ist, finden sich hinsichtlich der Diabetesdauer bei allen Autoren übereinstimmende Meinungen. Es besteht kein

Zweifel, daß die Frequenz der diabetischen Mikroangiopathie proportional zur Dauer des Stoffwechselleidens zunimmt (2, 11, 13, 14, 15, 16, 17). So fanden White und Waskow (15) bei dem Krankengut der Joslinklinik mit einer Diabetesdauer von mehr als 20 Jahren in mehr als 90 % der Fälle Gefäßkomplikationen irgendwelcher Art.

Die Frage nach der Komplikationshäufigkeit bei Patienten, deren Behandlung mit Diät allein, Tabletten oder Insulin erfolgte, wird unterschiedlich beurteilt. Vereinzelt wurde dem Fremdinsulin oder einer Eiweißbeimischung desselben eine komplikationsfördernde Rolle eingeräumt. McKechnie (12) gibt an, bei seinen 437 untersuchten Diabetikern eine höhere Retinopathiezahl nach vorheriger Insulinbehandlung beobachtet zu haben. Blumenthal und Mitarbeiter (18, 19) wiesen darauf hin, daß Fremdinsulin eine Antigen-Antikörperreaktion an den kleinsten Blutgefäßen auszulösen vermag. Durch histologische Untersuchungen konnten die Autoren eine solche Reaktion im PAS-positiven Gewebe bei diabetischer Mikroangiopathie nachweisen. Gegen diese Theorien spricht jedoch die Tatsache, daß bereits vor der Einführung des Fremdinsulins in die Diabetestherapie und auch heutzutage bei den ohne Insulin behandelten Diabetikern die typischen Veränderungen im Sinne der Mikroangiopathie beobachtet werden können. Die Vernachlässigung einer vom Stoffwechsel aus gesehen erforderlichen Insulintherapie ist auf jeden Fall absolut schädlich (11). Constan (20) gesteht dem subcutan eingespritzten Insulin sogar eine die Angiopathie hemmende Wirkung zu. In gleicher Weise äußern sich Haller und Strauzenberg (zitiert nach Constan). Er hat diese Vermutung deswegen, weil nach seiner Ansicht mit Diät und Tabletten behandelte Patienten häufiger Gefäßkomplikationen aufweisen als insulinspritzende Diabetiker, obwohl die kombinierte Diät-Tablettenbehandlung in geeigneten Fällen eine bessere Kompensation der Stoffwechselstörung ermöglicht als die Insulintherapie. Dagegen erkennt der überwiegende Teil der Autoren eine gefäßschädigende Wirkung der Sulfonylharnstoffe und Biguanide nicht an. Es wird im Gegenteil sogar angenommen, daß gerade durch die diesen oralen Antidiabetika eigene Möglichkeit, eine sehr ausgeglichene Stoffwechsellage ohne starke Blutzuckerschwankungen zu erzielen, sich möglicherweise eine günstige Prognose hinsichtlich der Angiopathia diabetica eröffnet (16). Auf Grund des Patientengutes wurden keine Hinweise dafür gefunden, daß die orale Diabetestherapie bisher in irgendeiner Weise zu einer Häufung von Gefäßkomplikationen Anlaß gegeben hat. Der Hinweis, daß der -im übrigen auch nur minimale- die Schilddrüsenfunktion einschränkende Effekt der Sulfonylharnstoffe zu einer Cholesterinerhöhung im Blut und damit möglicherweise einer erhöhten Arterioskleroseneigung führe (21), ist nach den Ergebnissen von Mayer (1) abwegig. Dafür spricht neben seinen Ergebnissen auch die Tat-

sache, daß von keinem Autor bislang von signifikanten Cholesterinerhöhungen sulfonylharnstoffbehandelter Patienten berichtet wurde, ja, nicht einmal überzeugende Befunde hinsichtlich der schilddrüsendämpfenden Funktion der Sulfonylharnstoffe bei größeren Patientenzahlen vorgelegt worden sind. Auch die von Ghalioungui P. und A. Gharib (22) behauptete Zunahme der Kapillarbrüchigkeit unter Sulfonylharnstoffen konnte auf Grund der Unternehmungen von Frey (23) nicht bestätigt werden.

Auch Mohnike (11) findet in seinem Krankengut keinen Nachweis dafür, daß Sulfonylharnstoffe oder Biguanide -oral appliziert- die Angiopathieentstehung fördern, sofern der Stoffwechsel unter einer solchen Therapie kompensiert ist. Mit Sicherheit darf daher gesagt werden, daß bisher kein Hinweis für eine Förderung der diabetischen Gefäßkomplikationen durch die Behandlung mit oralen Antidiabetika besteht (16).

Die Arbeitsgruppe von Knowles (17) beobachtete 10 Jahre lang 108 juvenile Diabetiker, bei denen während dieser Zeit die älteste und bewährte Therapieform des Diabetes, nämlich die geregelte Diät, durch eine unregelmäßige Normalkost ersetzt wurde. Bei den Patienten waren Hyperglykämie und Glukosurie gewöhnlich vorhanden, häufig eine Ketacidose, die Gesamtplasma-Lipide waren erhöht. In bezug auf die gewöhnlich erhobenen Statistiken war also die chemische Kontrolle unbefriedigend. Diese Arbeitsgruppe um Knowles kam zu dem Schluß, daß degenerative Komplikationen bei diesen Patienten in gleichem Ausmaß auftraten, wie nach anderen Untersuchungen bei den Patienten, die angeblich mit strikter Diät behandelt worden waren. Zwischen den Diabetikern mit und ohne Retinopathie fanden sie keinen Unterschied hinsichtlich der chemischen Kontrolle, d. h., bei Glukosurie, Ketonurie, Höhe des Blutzuckerspiegels, Hypoglykämie, welche parenterale Behandlung erforderte, Verbreitung von Acidose, Plasmacholesterin oder totaler Lipidkonzentration.

Einige Umweltfaktoren und die Nahrungsaufnahme wiesen jedoch geringe Differenzen bei beiden Gruppen auf. Negative Schlüsse seien jedoch nicht gerechtfertigt, denn die Messungen seien alle ungenügend, und bei der geringen Patientenzahl könne man keine Schlüsse bei zu kleinen Unterschieden ziehen. Wenn auch Diät keinen Erfolg hätte, so weise das Fehlen großer Unterschiede darauf hin, daß es wichtigere Faktoren geben müsse, die noch in Frage kommen könnten. Diese Faktoren könnten sein: Genetischer Einfluß, Alter, hormonelle immunchemische Abweichungen, psychologische Momente und die Zusammensetzung der heutigen Kost.

Hierzu bleibt zu sagen, daß sich die von Knowles eingeführte Kost nicht grundlegend von der im allgemeinen vorgeschriebenen Diät unterscheidet. Die Patienten sollten gleiche Mengen zur gleichen Tageszeit essen. Außerdem durften

sie nicht an Gewicht zunehmen. Somit ist nur noch der eine Unterschied zu der anderen Gruppe von Zuckerkranken zu erkennen, daß diese Diabetiker die Nahrung nicht mehr jeweils einzeln zu wiegen brauchten, weil sie die zum Verzehr erlaubte Nahrungsmenge kannten und abschätzen konnten. Der geringen Zahl der 108 juvenilen Diabetiker messen die Autoren selbst nur eine geringe Aussagekraft zu. Die Behandlung mit unregelmäßiger Diät wurde nur über eine Zeit von zehn Jahren durchgeführt. Die Dauer der Stoffwechselkrankheit bestand bei den Patienten jedoch durchschnittlich 18 Jahre (11 - 41). Vor dieser zehnjährigen Behandlungsperiode waren die Patienten sehr wahrscheinlich auf strenge Diät eingestellt, was immerhin den Verlauf der Gefäßkomplikationen noch günstig beeinflussen mußte. Die Autoren vermuten, daß viele mit Diät behandelte Diabetiker keine strenge Diät einhalten und dennoch günstige Erfolge verzeichnen. Wenn auch natürlich immer eine gewisse therapeutische Ungewißheit in der konsequenten Diätdurchführung besteht, sollte daraus keinesfalls der Schluß gezogen werden, daß eine Diätbehandlung überflüssig ist. Vielmehr muß festgehalten werden, daß noch bessere Erfolge erzielt werden könnten, wenn wirklich alle Patienten strikte Diät halten würden.

Wenn auch verschiedene andere Autoren die Ergebnisse Knowles bestätigen (24, 25, 26), so beweist doch die Meinung des überwiegenden Teils der sich mit diesem Problemkreis befassenden Untersucher, daß eine Befolgung der Diätvorschrift zu besserer chemischer Kontrolle führt und diese ihrerseits zu befriedigendem Körpergewicht, besserer Entwicklung und zu einer geringeren Gefahr durch die Gefäßkomplikationen Anlaß gibt (27 - 38). Die umfangreichsten Untersuchungen der Verhältnisse zwischen Kontrolle und Gefäßschäden beim jugendlichen Diabetes kommen aus der Universität Iowa (28, 30), der Joslin Klinik (34, 39) und von Skouby (40) aus Kopenhagen. Constan (44) schreibt zu diesen Problemen wörtlich: "Unsere Beobachtungen zeigen, daß es möglich ist, jugendliche Zuckerkrankte mit Diät und Insulin über vier Jahrzehnte lang voll leistungsfähig zu erhalten. Ob dies mit "freier" oder "normaler" Kost auch möglich ist, erscheint mir und vielen anderen, die genügend große und langjährige Erfahrung besitzen, sehr unwahrscheinlich."

Verordnung und Einhaltung einer Diät sind also für die Behandlung dieses Stoffwechselleidens von entscheidender Wichtigkeit. Denn ohne Diät scheint eine gute Diabeseinstellung völlig undenkbar. Gerade die Joslin-Klinik hat aber ebenso wie andere Diabeteskliniken zeigen können, daß bei guter Einstellung des Stoffwechsels Häufigkeit und Ausmaß der diabetischen Komplikationen stark hintangestellt werden können (39, 42). Auch Mohnike (11) beobachtete bei nachlassender Qualität der Stoffwechselführung eine stete Zunahme der Retinopathie. Er fand Veränderungen des Augenhintergrundes in

nur 16 % bei Patienten mit durchgehend guter Stoffwechselführung, in 39 % bei mittelmäßiger und schließlich in 51 % bei Patienten mit ungenügender Stoffwechselführung. Diese klare Korrelation zwischen Blutchemie und Retinopathie konnten auch Houtsmuller und Henkes (13) nachweisen.

Allen Diabeteskennern ist es zwar geläufig, daß auch Zuckerkrankte mit einer guten Stoffwechselführung Blutgefäßkomplikationen bekommen können, und daß gerade jene Fälle von "brittle diabetes" mit besonders schwankender Stoffwechsellage häufig komplikationsfrei sind. Aber diese Erfahrungen hindern nicht an der Einsicht, daß allein mit der konsequenten Behandlung und strikten Kontrolle der Stoffwechselstörung eine Möglichkeit zur erfolgreichen Behandlung gegeben ist, wie die überzeugenden Statistiken führender Diabeteskenner beweisen (2).

Außer den bisher besprochenen Faktoren werden weitere von den Diabetologen nach ihrer Wirkung auf die Gefäße des Diabetikers untersucht und diskutiert. Sie sollen im folgenden nur kurz erwähnt werden.

Im Gegensatz zu Knowles (17) ist nach Joslin der verspätete Therapiebeginn als ungünstiger Einfluß auf die Entstehung und Entwicklung von Gefäßschäden anzusehen. (s. Tabelle 12, Seite 27).

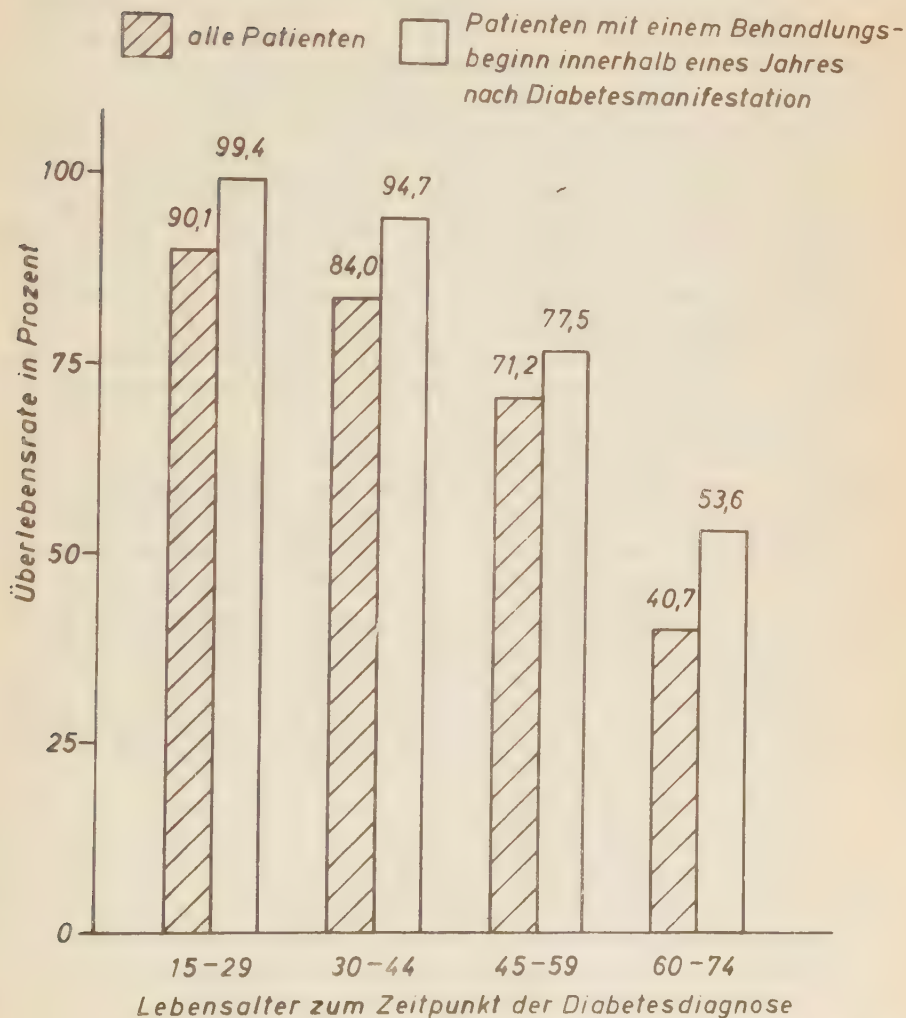
Als irrelevant für die Genese der Mikroangiopathie erweist sich das Geschlecht der Patienten (12, 17, 20).

Hereditäre Faktoren dürfen für das Entstehen der Gefäßkomplikationen nicht ausgeschlossen werden. Darauf weisen einige vorliegende Beobachtungen hin, nach welchen bereits bei beginnendem Diabetes oder schon vor dessen klinischer Manifestation eine diabetische Mikroangiopathie nachgewiesen wurde. An dieser Auffassung zweifelt Bloodworth (43, 44), der auf Grund von Untersuchungen bei menschlichem Pankreas- und tierexperimentellem Diabetes zu dem Schluß kommt, daß diese Gefäßveränderungen lediglich Ausdruck der Stoffwechselstörung sind, auch wenn diese noch unbemerkt verläuft. Als fördernd für die Angiopathieentstehung nimmt Mohnike (11) chronische Infektionen an, vermutlich auf allergisch-hyperergischer Basis, nicht nur seitens der aufsteigenden Harnwege sondern z. B. auch infolge einer Lungentuberkulose.

Von Bedeutung sind zweifellos die Schäden, die durch eine erhebliche Hypoglykämie am Gefäßsystem gesetzt werden können (Lit. bei Wolff 45). Neben der Unterzuckerung spielt gewiß auch die gegenregulatorische Adrenalinausschüttung mit ihrem konsekutiven Blutdruckanstieg für manche vaskulären Komplikationen eine entscheidende Rolle. Sehr wichtig ist außerdem, daß solche Komplikationen infolge einer Hypoglykämie fast ausschließlich bei Pa-

TABELLE 12 (54)

*Die Bedeutung der Frühdiagnose und der rechtzeitigen
Behandlung für die Lebenserwartung der Diabetiker
(10 Jahre nach der Diagnose)*



tienten angetroffen werden, deren Gefäßsystem bereits vorgeschädigt ist (2).

Im Hinblick auf die blutchemischen Befunde hat Mohnike (11) Erhöhungen der Konzentrationen eiweißgebundener Hexosen und des Glucosamins nachweisen können, wenn eine diabetische Mikroangiopathie vorlag. Adlersberg (46) sowie Schrader und Mitarbeiter (47) konnten unabhängig voneinander bei Diabetikern mit Gefäßkomplikationen eine Erhöhung der freien Fettsäuren und der Triglyceride jedoch nicht des Cholesterins und der Phosphorlipide zeigen.

Von verschiedenen Seiten wurde innersekretorischen Drüsen, vor allem der Nebennierenrinde eine besondere Rolle bei der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie eingeräumt. Es wurden doppelseitige Epinephrektomien empfohlen. Mohnike (11) hat sie in einer Reihe von Fällen durchgeführt, dabei aber keine grundlegende Besserung der Diabeteskomplikationen und höchstens einen vorübergehenden Stillstand des Krankheitsprozesses gesehen. Auch Hypophysektomien wurden durchgeführt und als Therapieversuch bei progressiver Retinopathie herz-, kreislauf- und nierengesunder Patienten vorgeschlagen. Die postoperativen Komplikationen sind jedoch hierbei nicht unerheblich (48-52). Außerdem weist Mohnike (11) zu Recht darauf hin, daß die Stellungnahmen zur Genese der Gefäßschäden zurückhaltender geworden sind, zumal ein Morbus Cushing ohne diabetische Stoffwechselstörung nicht zur Mikroangiopathie führt. Im Gegensatz zu den oben genannten Autoren bezeichnet Valk (53) die Zerstörung der Hypophyse als tragischen Fehler. Er spricht dieser drastischen Behandlung jede Berechtigung ab.

In bezug auf die Therapie hatten weder sogenannte gefäßabdichtende Substanzen wie Citrin oder Rutin, noch Vitamin B₁₂ oder Anwendung von gleichgeschlechtlichen oder kombinierten Sexualhormonen einen Erfolg. Lediglich bei frischen Retinablutungen hat sich die Therapie mit Oestriol-Succinat bewährt (11). Unter anabolen Steroiden sahen einige Autoren gewisse Besserungen des Netzhautbefundes (53). Geringe Veränderungen des Fundusbefundes im Sinne einer Verbesserung ohne eindeutigen Erfolg wurden bei Anwendung anaboler Steroide kombiniert mit Thyreoidin gesehen (11).

Zusammenfassend zeigt die Tabelle 13 die wichtigsten Faktoren, die zur Entstehung oder Verschlimmerung diabetischer Gefäßschäden beitragen können (2).

TABELLE 13

*Faktoren, die zur Entstehung oder Verschlimmerung
diabetischer Gefäß-Schäden beitragen können.*

<i>ursächliche oder ver- schlimmernde Faktoren</i>	<i>nachteilige Wirkung auf</i>	
	<i>Mikroangiopathie</i>	<i>Makroangiopathie</i>
<i>hereditäre Belastung</i>	+	+
<i>lange Diabetes-Dauer</i>	+	+
<i>Übergewicht bzw. ungenügende Einstellung des Diabetes</i>	+	+
<i>Einflüsse von Hypophyse und /oder Nebenniere</i>	(+)	?
<i>hohes Lebensalter</i>	Ø	+
<i>fetteiche Diät</i>	(+)	+
<i>Fremdinsulin- Behandlung</i>	(+)	?
<i>schwere Hypoglykämien</i>	+	+

+ *nachteilige Wirkung im allgemeinen anerkannt*

(+) *nachteilige Wirkung nicht allgemein anerkannt, aber beschrieben*

? *Untersuchungen fehlen*

Ø *nachteilige Wirkung nicht vorhanden*

Es bleibt somit im wesentlichen im Kampf gegen die diabetische Angiopathie die Forderung nach einer optimalen Stoffwechselbalance als Prophylaxe dieser Komplikationen (11). Welche Bedeutung Joslin dieser Forderung beimißt, geht daraus hervor, daß er seine "Quaterly-Century-Medaille" an diejenigen Zuckerkranken vergab, die 25 Jahre lang ohne Gefäßkomplikationen diabetisch waren -nach Joslin die Frucht exakt eingehaltener Diät und therapeutischer Selbstzucht-.

2. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Zur Prüfung der Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und dem Lebensalter wurden die Fundusbefunde von 470 Diabetikern herangezogen (Siehe Tabelle 1). Zunächst einmal läßt sich erkennen, daß der an einem gleichartigen Krankengut von 307 Diabetikern von Mayer (1) festgestellte Prozentsatz von ca. 25 % Retinopathiekranken auch auf das jetzt untersuchte Patientengut zutrifft. Von 470 untersuchten Diabetikern haben 344 einen negativen Fundusbefund, während 126 (= 26,8 %) eine Retinopathie in verschiedenen Stadien aufweisen. Bemerkenswerte Unterschiede hinsichtlich verschiedener Altersklassen finden sich nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist allerdings nur dann in dieser Form möglich, wenn man die Unterschiede bei den mit Diät, Tabletten oder Insulin behandelten Patienten richtig zu deuten vermag. Es fällt nämlich zweifellos auf, daß in den ersten beiden Dezennien bis auf eine Ausnahme keine Retinopathie bei den mit Insulin behandelten Diabetikern festzustellen ist. Ähnliches gilt für die mit Diät oder Tabletten behandelten Zuckerkranken für die nächsten beiden Lebensabschnitte (20 - 40 bzw. 40 - 50). Die Erklärung für dieses verzögerte Einsetzen der Retinopathie ist -um ein wichtiges Ergebnis schon vorwegzunehmen- darin zu suchen, daß die Diabetesdauer eine überragende Rolle spielt und damit die Auswertung der Tabelle 1 beeinflusst. Patienten in den beiden ersten Dezennien haben noch nicht lange genug einen Diabetes, um eine Retinopathie entwickelt zu haben. In diesem Lebensabschnitt handelt es sich prinzipiell fast ausschließlich (in unserem Krankengut sogar ohne Ausnahme) um Insulin spritzende Diabetiker. Die Behandlung mit Diät oder Tabletten ist auch in den nächsten beiden Lebensabschnitten noch selten. Wenn sie einmal stattfindet, dann gilt dies für Diabetiker, für die praktisch das gleiche wie für die Insulin spritzenden Patienten in den ersten beiden Dezennien zutrifft. Die Patienten sind erst seit kürzerer Zeit zuckerkrank; eine Entwicklung der Retinopathie ist deswegen noch nicht zu erwarten. Die in höheren Altersklassen bei allen drei Therapiearten erfolgende Zunahme der pathologischen Fundusbefunde bestätigt diese Annahme. Natürlich muß man bedenken, daß z.B. noch zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr die Retinopathie bei mit Diät und Tabletten behandelten Patienten wesentlich seltener ist als bei Insulin spritzenden Diabetikern. Die Ursache hierfür ist wiederum in der Tatsache zu suchen, daß sich viele Diabetesfälle der erstgenannten Patientengruppe gerade in diesem Lebensalter manifestieren, während die mit Insulin behandelten Patienten zumeist schon viele Jahre zuckerkrank sind.

Bei den gleichen 470 Patienten wurde die Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und dem Körpergewicht geprüft (siehe Tabelle 2). Bei den Insulin spritzenden Patienten zeichnet sich ein gewisser Trend in der Weise ab,

daß Diabetiker mit höherem Körpergewicht schlechtere Fundusbefunde aufweisen. Einschränkung ist hierzu allerdings zu sagen, daß sehr junge Diabetiker, deren Diabetes also noch nicht lange bestehen kann, bevorzugt unter- und normalgewichtig sind. Bei den mit Diät und Tabletten behandelten Diabetikern sind keine Unterschiede hinsichtlich der Retinopathie erkennbar. Diese Feststellung darf jedoch keinesfalls in der Weise gedeutet werden, daß Gefäßkrankheiten bei Diabetikern nicht durch Übergewicht gefördert würden. Für die Makroangiopathie ist ein solcher Zusammenhang bei Nichtdiabetikern und Diabetikern erwiesen. Hinsichtlich der Mikroangiopathie ist die Beurteilung deswegen sehr erschwert, da viele frisch erkrankte Zuckerkrankte höherer Altersklassen noch fettsüchtig sind und wegen ihrer kurzen Diabetesdauer noch keine Retinopathie haben können.

Die klarsten Verhältnisse finden sich zweifellos bei jenen 487 Patienten, die zur Prüfung der Beziehung zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und der Diabetesdauer herangezogen wurden (siehe Tabelle 3). Da bei dieser Auswertung keine Rücksicht auf die Behandlungsart genommen wurde, erhöht sich die Patientenzahl gegenüber der Auswertung in Tabelle 1 und 2 um 17 Diabetiker, die nacheinander mit unterschiedlichen Therapieformen behandelt wurden. Eindeutig läßt sich aus der Tabelle 3 erkennen, daß pathologische Fundusbefunde -wie mehrfach erwähnt- im Verlauf des Diabetes zunehmen. So findet sich in den ersten fünf Jahren der Erkrankung nur etwa bei jedem 6. Patient ein pathologischer Fundusbefund, wobei zu bedenken ist, daß zweifellos in vielen Fällen die Dauer des diagnostizierten Diabetes nicht unbedingt gleichzusetzen ist mit der Dauer des bestehenden Diabetes. Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet, dürfte also die wahre Retinopathiequote sicherlich noch geringer sein. Eine totale Umkehrung dieser Verhältnisse findet sich bei den Patienten mit einer Diabetesdauer von 20 - 40 Jahren. Hier hat nur noch jeder 5. bis 6. Patient keine Retinopathie, eine Entwicklung, die sich bereits in dem vorangegangenen Prüfabschnitt (Diabetesdauer 10-20 Jahre) andeutete; hier hatten bereits ebenfalls knapp 60 % der Diabetiker eine Retinopathie. Eine für die Beurteilung sehr wichtige Grenze scheint etwa um das zehnte Jahr der Diabetesdauer zu liegen, indem vorher die Retinopathierate doch sehr viel seltener ist; In dem Zeitabschnitt "5-10 Jahre Diabetesdauer" gibt es kaum mehr Retinopathiekrankte als unter den anfangs erwähnten mit einer Diabetesdauer bis zu 5 Jahren. Allerdings sieht man bereits, daß die allgemein vorherrschende Tendenz, Zunahme höhergradiger Fundusbefunde bei längerer Diabetesdauer, sich auch hier abzeichnet.

Für die Behandlungszeit in Jahren (Tabelle 4) gelten natürlich ähnliche Überlegungen wie die Diabetesdauer, da diese Zeitabschnitte in den meisten Fäl-

len identisch sind. Wichtiger ist die Klärung der Frage, ob eine bestimmte Behandlungsart (Tabelle 4) das Ausmaß der Retinopathie nachteilig beeinflusst. Die von Constam (20) geäußerte Befürchtung, daß womöglich die mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetiker schlechter abschneiden, konnten wir nicht bestätigen. Wenn auch zugegeben ist, daß für die besonders bedeutsamen Zeitabschnitte "10-20 Jahre" bzw. "20-40 Jahre" Behandlungszeit hinsichtlich der Tabletten fast keine oder überhaupt keine Erfahrungen vorliegen, kann doch auf Grund des Zeitabschnittes "5-10 Jahre" eher ein günstigeres Verhalten bei den mit oralen Antidiabetika behandelten Zuckerkranken festgestellt werden. Auf 63 Patienten ohne Retinopathie treffen hier 16 mit Retinopathie, während bei den Insulin spritzenden Diabetikern auf 28 Patienten ohne Retinopathie immerhin 15 mit Retinopathie treffen. Wenn man nun -unter Vorwegnahme späterer Erörterungen- postuliert, daß die mit Tabletten behandelten, also mit ihrem körpereigenen Insulin regulierbaren Patienten besser eingestellt sind als die unter Fremdinsulin stehenden Diabetiker und deswegen auch zu weniger Gefäßkomplikationen neigen, dann müßten die Patienten, deren Stoffwechsel sich am leichtesten und besten einstellen läßt -nämlich die mit Diät allein behandelten Diabetiker- das geringste Ausmaß an Retinopathie aufweisen. Es ist nun in der Tat außerordentlich auffällig, daß die mit Diät allein behandelten Diabetiker gerade in dem Zeitabschnitt, in dem ein Vergleich am ehesten möglich ist (Behandlungszeit 5-10 Jahre), sehr viel besser abschneiden als die Diabetiker der anderen Therapiegruppen. Auf 29 Patienten ohne Retinopathie kommt hier nur einer mit einem pathologischen Fundusbefund. Diese Verhältnisse spiegeln sich auch bei der Gesamtauswertung der Tabelle 4 wieder, bei der die mit Insulin behandelten Diabetiker allerdings von vornherein wegen der längeren Behandlungs- und damit Diabetesdauer zwangsläufig schlechter abschneiden müssen.

In der Tabelle 5 wurde versucht, eine Relation zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und der Dauer der Zeit ohne Behandlung zu finden. Hier konnte eine größere Patientenzahl als bei den anderen Auswertungen herangezogen werden, da die "Zeit ohne Behandlung" -zumindest bei einer Dauer über einem Jahr- bei den übrigen Auswertungen als Störfaktor angesehen werden mußte. Auch wenn man zugeben muß, daß dieser sich allein auf Angaben der Patienten stützende Faktor sehr unzuverlässig ist, fällt doch sofort folgendes auf: Wie schon von der Joslin-Klinik festgestellt wurde, erweist sich, daß eine längere Zeitdauer ohne Behandlung von Nachteil im Hinblick auf die Entwicklung der Retinopathie ist. So treffen z.B. bei sofort einsetzender Behandlung auf 147 Diabetiker ohne Retinopathie 73 Zuckerkranken mit Retinopathie. Bei einer Behandlungsverzögerung um 2-5 Jahre ist das Verhältnis nur noch wie 18 : 13.

Sicherheitshalber nahmen wir jedoch eine weitere Analyse vor (Tabelle 6), um festzustellen, ob Patienten mit der verzögerten Diabetesbehandlung nicht zufällig auch eine längere Diabetesdauer aufweisen. Wiederum sollen zum Vergleich die beiden genannten Gruppen herangezogen werden, bei denen sich in der Tat erweist, daß die verzögert behandelten Diabetiker zufällig auch wesentlich länger zuckerkrank bei der Erhebung des Retinopathiefundes waren, und daß deswegen eine Aussage, wie sie sich nach Betrachtung der Tabelle 5 aufdrängen würde, doch nicht möglich ist. Wir zweifeln nicht an der Relevanz der Joslin'schen Ergebnisse, können sie aber auf Grund unserer eigenen Erhebungen nicht mit genügender Sicherheit beweisen.

Im wesentlichen wird diese Anschauung durch die Ergebnisse der Tabelle 7 verdeutlicht, die noch einmal in anderer Weise zu der Beziehung zwischen Dauer der Zeit ohne Behandlung und der Diabetesdauer Stellung nimmt. Hier werden für alle Zeitabschnitte Patienten mit und ohne Retinopathie unmittelbar gegenübergestellt. Bei den für die Beurteilung wichtigsten Jahreshauptgruppen (Diabetesdauer 5-10 bzw. 10-20 Jahre) lassen sich praktisch keine Unterschiede zu Gunsten der sogleich behandelten Patienten erkennen. Eine Erklärung wäre vielleicht insofern denkbar, als eine fehlende Behandlung in den ersten Jahren des Diabetes nur bei solchen Patienten möglich gewesen sein dürfte, die keine allzu starke Stoffwechselentgleisung aufwiesen, also einen leichten Diabetes hatten und deswegen vielleicht weniger retinopathiegefährdet waren. Es sei aber nochmals betont, daß wir uns zu dieser wichtigen Frage wegen der methodischen Schwierigkeiten und der alles in allem kleinen Patientenzahl nicht definitiv äußern können und auf die gegenteiligen Joslin'schen Ergebnisse zu verweisen haben.

Als letztes ist nun noch die wichtigste Frage überhaupt zu klären, nämlich ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Retinopathie und der Qualität der Stoffwechselführung erkennbar ist. Sicherlich gibt es auch hier methodische Einwände, etwa in der Weise, daß man eine Beurteilung der Stoffwechsellage auf Grund der ärztlicherseits festgelegten Blut- und Harnzuckerwerte nur bedingt vornehmen kann, da man ja über die zwischen den ärztlichen Kontrollen liegende Situation nur unvollkommen oder gar nicht unterrichtet ist. Dieser Einwand hat aber kein großes Gewicht, da die Fülle der über Jahre erhobenen Befunde wohl doch die gut eingestellten von den schlecht eingestellten Diabetikern unterscheiden lassen. Aus der Tabelle 8 kann man entnehmen, daß eine gute Stoffwechselführung mit einer geringen Anzahl von pathologischen Fundusbefunden einhergeht. Dieses Verhalten ist besonders klar bei den mit oralen Antidiabetika behandelten Zuckerkranken ersichtlich. Die mit Diät allein behandelten Diabetiker haben sowieso so we-

nig Netzhautschäden, daß sie sich einer solchen Beurteilung aus statistischen Gründen entziehen. Auch ist hier keine Aussage über schlecht eingestellte Diabetiker möglich, da diese nur sehr selten beobachtet werden. Völlig aus dem Rahmen scheinen die mit Insulin behandelten Patienten zu fallen, die mit Abstand die meisten pathologischen Retinabefunde aufweisen, und bei denen auch keine eindeutige Relation zur Güte der Stoffwechselführung besteht. Ein solches Verhalten drängt natürlich den Verdacht auf, ob nicht wiederum die Diabetesdauer hier die Statistik beeinflussen könnte.

Aus der Tabelle 9 ist auch wirklich ersichtlich, daß die Patienten mit mäßiger oder schlechter Stoffwechselführung eine längere Diabetesdauer aufweisen als die gut eingestellten Patienten. Wenn dieser Befund auch die durch Tabelle 8 gemachten Aussagen etwas abschwächt, so liegen hier die Verhältnisse doch anders, als es sich bei dem vorher erörterten Einfluß der Diabetesdauer auf die Länge der Zeit ohne Behandlung ergeben hatte.

Aus Tabelle 10 ist nämlich ersichtlich, daß bei einer speziellen Unterteilung zwischen Patienten mit und ohne Retinopathie bei gleicher Diabetesdauer die gut eingestellten Zuckerkranken die günstigsten Netzhautbefunde aufweisen. Besonders eindrucksvoll ist dies wiederum in den wichtigsten Jahresabschnitten der Diabetesdauer "5-10 Jahre" und "10-20 Jahre" zu erkennen. Ganz eindeutig erweist sich hier, daß bei schlechter Stoffwechselführung die Retinopathiefrequenz zunimmt. Wegen der Wichtigkeit dieser Feststellung sollen die entsprechenden Zahlen der Tabelle 10 noch einmal hervorgehoben werden. Bei einer Diabetesdauer von 5-10 Jahren haben bei sehr gut eingestellten Zuckerkranken nur 11 eine Retinopathie, während 66 keine Netzhautveränderungen aufweisen. Bei mäßiger Stoffwechselführung (Grad II) beträgt das Verhältnis statt 1:6 nur noch etwa 1:3, indem auf 13 Patienten mit Retinopathie nur mehr 45 Diabetiker ohne Retinopathie entfallen. Bei schlechter Stoffwechselführung (III) ist das Verhältnis etwa nur noch 1:2, da jetzt neben 11 Diabetikern mit Retinopathie nur noch 20 Diabetiker ohne Retinopathie festgestellt werden.

Die absoluten Zahlen im Zeitabschnitt "10-20 Jahre" ergeben ein ganz ähnliches wenn auch nun wegen der größeren Dauer des Diabetes für alle Gruppen schlechteres Bild. Die Relation zu Gunsten der gut eingestellten Diabetiker ist aber nach wie vor gewahrt, wie aus den folgenden absoluten Zahlen erkennbar ist.

Stoffwechsel-	Zahl der Patienten	
lage	ohne	mit Retinopathie
I	21	9
II	14	26
III	12	18

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß wir mit unseren Untersuchungen den außerordentlich wichtigen, allseits beschriebenen Faktor der Abhängigkeit der Retinopathie von der Diabetesdauer bestätigen konnten. Dieser Faktor ist unabhängig vom Lebensalter der Patienten, was einen indirekten Beweis für den nachteiligen Einfluß des gestörten Stoffwechsels auf den Gefäßbefund darstellt. Wenn nämlich -wie verschiedentlich vermutet- die Gefäßkomplikationen sich parallel und völlig unabhängig von der diabetischen Stoffwechselstörung bei Zuckerkranken entwickeln würden, dann wäre nicht einzu-sehen, warum Diabetiker mit einem späteren Diabetesbeginn nicht bereits früh an ihrer Retinopathie erkrankten, und warum also eine so strenge Abhängigkeit von der Dauer des Bestehens der Stoffwechselstörung zu erkennen ist. Einflüsse des Körpergewichtes und der initialen Diabetesphase ohne Behandlung konnten bei unseren Untersuchungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei der Beurteilung der Behandlungsart konnte ein nachteiliger Einfluß der oralen Diabetestherapie auf die Gefäßkomplikationen ausgeschlossen werden. Zumindest darf man diesen Schluß ziehen, wenn man dabei berücksichtigt, daß die mit Insulin behandelten Zuckerkranken schlechter und die mit Diät allein eingestellten Diabetiker besser abschneiden, und daß deswegen das verschiedene Ausmaß der Retinopathie weniger von der Behandlungsart als vom Schweregrad des Diabetes und damit der Möglichkeit, den Diabetiker optimal einzustellen, abhängt. Diese Vermutung bestätigt sich dadurch, daß wir wie viele andere Autoren eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Retinopathie von der Güte der Stoffwechselführung feststellen konnten. Wenn auch der Faktor der Diabetesdauer, der ja zur Zeit nicht beeinflussbar ist, sich noch mehr auf das Entstehen der Retinopathie auswirkt, darf doch aus unseren Erhebungen der Schluß gezogen werden, daß eine therapeutische Resignation nicht am Platze ist. Die einzige Möglichkeit, die dem Arzt zur Zeit gegeben ist, um das Entstehen der diabetischen Retinopathie zu verhindern, abzuschwächen oder zu verzögern, bleibt das Bemühen um eine möglichst gute Einstellung des zuckerkranken Patienten. Die Beobachtungen alter, erfahrener Kliniker, die Zuckerkranken über Jahrzehnte behandeln konnten, wurden damit bestätigt. Anderslautende Mitteilungen, die im allgemeinen über kürzere Beobachtungszeiten an weniger sorgfältig analysiertem Patientengut berichten, sind nach unserer Ansicht mit Zurückhaltung zu bewerten. Sie sind deswegen sogar als gefährlich zu erachten, weil sie bei Arzt und Patient zu Unrecht den Eindruck erwecken, daß sich die einzige Möglichkeit, die Retinopathie zu beeinflussen, nämlich die exakte Diabeteseinstellung, nicht lohnt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten 551 Diabetespatienten mit einer Diabetesdauer von 1/4 bis zu 40 Jahren. Bei diesen Zuckerkranken prüften wir die Abhängigkeit der Retinopathia diabetica, die ophthalmoskopisch nachgewiesen wurde, von verschiedenen Faktoren. Eine Abhängigkeit der Gefäßveränderungen von der Diabetesdauer konnten wir bestätigen. Sie erwies sich als unabhängig vom Lebensalter der Patienten. Einflüsse des Körpergewichtes und der Länge der initialen Diabetesphase ohne Behandlung konnten bei unseren Untersuchungen nicht festgestellt, aber auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es ergab sich kein Hinweis für einen nachteiligen Einfluß der oralen Diabetestherapie auf die Gefäßkomplikationen. Dagegen wurde eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Retinopathie von der Güte der Stoffwechselführung festgestellt. Die Ergebnisse werden diskutiert und die vorliegende Literatur kurz besprochen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Mayer, K.: Die diabetischen Gefäßkomplikationen und ihre Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und der Behandlungsart. Inaugural-Dissertation, München 1961.
2. Mehnert, H.: Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und Erkrankungen des Gefäßsystems.
Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 30, 70-80 (1965)
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt.
3. Randerath, E., Dietzel, P. B.:
in: Diabetes mellitus von K. Oberdisse und K. Jahnke.
(Stuttgart 1959) S. 54.
4. Hevelke, G.: in: Diabetes mellitus von K. Oberdisse und K. Jahnke.
(Stuttgart 1959) S. 93.
5. Lundbaek, K.: Das spät-diabetische Syndrom - Angiopathia diabetica.
Ergeb. inn. Med. Klin. derh. N. F. 8, 1 (1957).
6. Mohnike, G.: Gefäßkomplikationen beim Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. J. 14, 753 (1963).
7. Becker, B.: in: Diabetes von R. H. Williams.
(New York 1960) S. 587.
8. Bloodworth, Jr., J. M. B.:
Diabetic Microangiopathy.
Diabetes 12, 99 (1963).
9. Rifkin, H., Leiter, L.:
N. Y. State J. Med. 61, 1920 (1961).
10. Caird, F. J., Garrett, C. J.:
Prognosis for vision in diabetic retinopathy.
Diabetes 12, 389 (1963).
11. Mohnike, G.: Über diabetische Angiopathie.
Acta diabetologica latina, 2, 139-150 (1965).
12. McKechnie, J. K.:
Diabetic retinopathy in Natal Indians.
Excerpta Medica, 74, 31 (1964).

13. Houtsmuller, A.J. und Henkes, H.E.:
Clinical investigations of patients with retinopathy treated
with anabolic steroids.
Excerpta Medica, 74, 28 (1964).
14. Parkes Beetham, W.:
Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy.
Brit. J. Ophthal. 47, 611 (1963).
15. White, P., Waskow, E.:
South. Med. J. 41, 561 (1948).
16. Mehnert, H., Mayer, K., Lohe, H., Hesse, M., Farag, I.:
Klinische Ergebnisse nach fünf Jahren Diabetesbehandlung
mit Sulfonylharnstoff-Präparaten.
Méd. et Hyg., 19, 557-560 (1961).
17. Knowles, H. C., Jr., Guest, G. M., Lampe, J., Kessler, M., Skillman, T. G.:
The course of juvenile diabetes treated with unmeasured
diet.
Diabetes, 14, 239 (1965).
18. Blumenthal, H. T., Berns, A. W., Owens, C. T., Hirata, Y.:
The Pathogenesis of Diabetic Glomerulosclerosis.
I. The Significance of Various Histopathological Components of the Disease.
Diabetes, 11, 296 (1962).
19. Berns, A. W., Owens, C. T., Hirata, Y., Blumenthal, H. T.:
The Pathogenesis of Diabetic Glomerulosclerosis.
II. A Demonstration of Insulin-binding Capacity of the
Various Histopathological components of the Disease by
Fluorescence Mikroskopy.
Diabetes 11, 308 (1962).
20. Constam, G. R.: Praktische Diabetesfragen.
II. Probleme der diabetischen Angiopathie.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2083 (1964).
21. Krüskemper, H. L.:
Funktionsstörungen der Schilddrüse als Arzneimittel-
Nebenwirkungen.
Dtsch. med. Wschr., 84, 821 (1959).

22. Ghalioungui, P., Gharib, A.:
zit. nach U. Frey (23).
23. Frey, U.: Wird durch Carbutamid- (Nadisan-) Behandlung die Kapillarbrüchigkeit von Zuckerkranken gesteigert?
Schweiz. med. Wschr., 89, 933 (1959).
24. Forsyth, C. C., Payne, W. W.:
Free diets in treatment of diabetic children.
Arch. Dis. Child. 31, 245 (1956).
25. Larsson, Y., Sterky, G., Christiansson, G.:
Long-term prognosis in juvenile diabetes mellitus.
Acta Paediat. (Upps) 51: Supp. 130: 1, 1962.
26. Downie, E., Martin, F. J. R.:
Vascular disease in juvenile diabetic patients of long duration. A preliminary report.
Diabetes, 8, 383 (1959).
27. Daeshmer, C. W., Deisher, R. W., Hartmann, A. F.:
Later status of juvenile diabetics.
J. Pediat., 38, 8 (1951).
28. Hardin, R. C., Jackson, R. L., Johnston, T. L., Kelly, H. G.:
Development of diabetic retinopathy: Effects of duration and control of diabetes.
Diabetes, 5, 397 (1956).
29. Kerr, R. B., Brown, G. D., Kalant, N.:
Follow-up study of juvenile diabetics.
Canad. Med. Ass. J. 66, 97 (1952).
30. Jackson, R. L., Hardin, R. C., Walker, G. L., Hendricks, A. B., Kelly, H. G.:
Degenerative changes in young diabetics in relationship to level of control.
Proc. Amer. Diabetes Ass., 9, 307 (1949).
31. Guild, H. G., Grubb, W., Mildred, Y., Sidbury, J. B. Jr.:
Vascular Complications of Juvenile Diabetes.
J. Pediat., 41, 722 (1952).
32. Pillow, R. P., Palmer, L. J.:
Juvenile diabetes.
Northwest Med., 48, 101 (1949).

33. Joos, T. H., Jonston, J. A. :
A long-term evaluation of the juvenile diabetic.
J. Pediat., 50, 133 (1957).
34. Wilson, J. L., Root, H. F., Marble, A. :
Prevention of degenerative vascular lesions in young patients by control of diabetes.
Amer. J. Med. Sci., 221, 479 (1951).
35. Collyer, R. T., Hezlett, B. E. :
Retinopathy and neuropathy in one hundred growth-onset diabetic patients.
Canad. Med. Ass. J., 85, 1328 (1961).
36. Engleson, G. :
Studies in diabetes mellitus.
Lund, Sweden, Berlingska Boktryckeriet, 1954.
37. Grayzel, H. G., Warshall, H. B. :
Clinical survey of vascular complications in juvenile diabetes mellitus.
Pediatrics, 8, 506 (1951).
38. Sherill, J. W. :
Diabetic retinitis: The relationship between retinal degenerative changes and the degree of diabetic control.
Bull. Scripps. Metab. Clinic., 2, 1 (1951).
39. Keiding, N. R., Root, H. F., Marble, A. :
Importance of control of diabetes in prevention of vascular complications.
Jama, 150, 964 (1952).
40. Skouby, A. P. :
The influence of the duration and severity of diabetes on the development of vascular lesions.
Acta Med. Scandinav. Suppl. 155, 317 (1956).
41. Constam, G. R. :
Praktische Diabetesfragen. III Stoffwechselführung und Spätkomplikationen.
Dtsch. med. Wschr., 89, 2326 (1964).
42. Aquilar, C. C., Siveira, R. A., Ramos Rosenda, S. Fernandez, C. C. :
Some observations in diabetes with regard to arteriosclerosis.
Excerpta medica, 74, 5 (1964).

43. Bloodworth, Jr., J.M.B.:
Diabetic Microangiopathy.
Diabetes, 2, 133 (1963).
44. Bloodworth, Jr., J.M.B., Engermann, R.:
Non hereditary diabetes: human and experimental. Its
theoretical significance in diabetic microangiopathy.
Excerpta Medica, 74, 98 (1964).
45. Wolf, G.:
Hypoglykämie.
Med. Mschr. 15, 297 (1961).
46. Adlersberg, D., Eisler, L.:
Circulating Lipids in Diabetes Mellitus.
J. Amer. Med. Ass., 170, 1261 (1959).
47. Schrade, W., Biegler, R., Boehle, E., Harmuth, E.:
Fatty-Acid Composition of Lipid Fractions in Diabetic
Serum.
Lancet I, 285 (1963).
48. Luidbaek, K., Mahnros, R., Anderson, H.C., v.Orth, Jensen, V.A.:
Hypophysectomy for diabetic angiopathy. A preliminary
report.
Diabetes, 11, 474 (1964).
49. Gonda, A., Mc. Garry, E.E., Beck, J.C.:
The influence of hypophysectomy upon renal function
in patients with diabetic retinopathy.
Excerpta Medica, 74, 25 (1964).
50. Lawrence, J.H., Born, J.L., Linfoot, J.A., Tobis, C.A., Kling, R.P.,
Gottschalk, A.: Pituitary irradiation with heavy particles in diabetic
retinopathy.
Excerpta Medica, 74, 30 (1964).
51. Rees, S.B., Fager, C.A., Bradley, R.F.:
Pituitary ablation and the natural course of retinitis
proliferans.
Excerpta Medica, 74, 33 (1964).
52. Ainslie, D., Logue, V., Nabarro, J.D.N.:
Surgical hypophysectomy for diabetic retinopathy.
Diabetes, 11, 463 (1962).

53. Valk, L.E.M.: Nandrolon decanoate, a useful anabolic steroid in diabetic retinopathy instead of destruction of the hypophysis. *Excerpta Medica*, 74, 36 (1964).
54. Diabetes Source Book. US Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service Publication No. 1168, Washington.

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich aufrichtig, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Besonders dankbar bin ich Herrn Priv. - Doz. Dr. H. MEHNERT für die Überlassung des Themas und seine ständige Anteilnahme an der Arbeit sowie für seine bereitwillige und freundliche Hilfe, mit der er mir bei allen Fragen zur Seite stand.

VII. LEBENSLAUF

Am 5.5.1942 wurde ich, Sigrid Fischer, als zweites Kind des Dipl. Ing. Walter Fischer und seiner Ehefrau Sigrid, geb. Coester, in Mainz geboren. Vom Herbst 1948 bis Ostern 1952 besuchte ich die Neutor-Schule in Mainz und vom April 1952 an das neu-sprachliche Gymnasium der Maria Ward-Schule, wo ich am 28.2.1961 das Zeugnis der Reife erwarb.

Zum Sommersemester 1961 schrieb ich mich in der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg ein. Dort legte ich im April 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Vom Wintersemester 1962/63 bis zum Sommersemester 1964 studierte ich in Mainz und bestand am 13.4.1964 die ärztliche Vorprüfung. Während des Wintersemester 1964/65 setzte ich mein Studium in Innsbruck fort und wechselte im Sommer nach München über. Am 8.8.1967 beendete ich an der Ludwig-Maximilians-Universität das medizinische Studium mit der ärztlichen Prüfung und promovierte hier am 10.10.1967.

